Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H.-J. Merker

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ENTSTEHUNG DES GLASKÖRPERS BEI RATTENEMBRYONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Brigitte Beyer

aus Frankfurt/Main

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544718_0005

Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H.-J. Merker

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ENTSTEHUNG DES GLASKÖRPERS BEI RATTENEMBRYONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Brigitte Beyer

aus Frankfurt/Main

Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Merker
Correferent: Prof. Dr. med. H. Hager

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 22.2.1978

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0	Einleitung	1
2.0	Material und Methoden	10
3.0	Lichtmikroskopische Befunde	12
4.0	Elektronenmikroskopische Befunde	13
5.0	Diskussion	21
6.0	Literaturverzeichnis	30
	Bildanhang	46
	Lebenslauf	

1.0 Einleitung

Das Auge nimmt unter den Sinnesorganen eine Sonderstellung ein, da die spezifischen Rezeptoren Derivate des Zwischenhirns, also des Zentralnervensystems sind. Die Entwicklung des Auges ist auf der Basis lichtmikroskopischer Befunde bereits in mehreren Arbeiten zusammenfassend beschrieben (BACH and SEEFELDER, 1914; BLECHSCHMIDT, 1967 a; KEIBEL, 1889; FRORIEP, 1891; MANN, 1964; O'RAHILLY, 1966, 1975; O'RAHILLY and BOSSY, 1972; PEI and RHODIN, 1970; SCHLÜTER, 1977). Als erste Anlage des Auges treten auf jeder Seite des noch offenen Vorderhirns eine Grube bzw. Furche (Sulcus opticus) auf. Nach Neuralrohrschluß buchten sich diese frühen Augenanlagen zu sog. Augenbläschen aus. Das Lumen der Augenbläschen, der Sehventrikel, steht mit dem Ventrikelsystem des Gehirns in Verbindung. Die Augenblase wächst dann jederseits nach lateral, verdrängt das Mesenchym und stößt an die Epidermis im lateralen Kopfbereich. Der mittlere Teil der Augenblase, d.h. die Verbindung der Augenblase zum Zwischenhirn hin bleibt im Dickenwachstum etwas zurück, schnürt sich ein und wird zum Augenblasenstiel.

Das Vorderhirn gliedert sich nun in Telencephalon und Diencephalon. Die Augenblase dicht unter dem lateralen Ektoderm bleibt mit dem ventrolateralen Zwischenhirn verbunden. Sie stülpt sich dann von lateral her ein und wird zum Augenbecher. Die Invagination schließt auch den ventralen Rand ein,

so daß hier die Augenbecherspalte embryonales, sog. physiologisches Colobom an der Unterseite des Augenbechers entsteht. Die äußere und innere Wand des Augenbechers, die anfangs durch den Sehventrikel getrennt waren, liegen nun direkt aufeinander und bilden nur noch einen kapillären Spalt. Die äußere, dünnere Schicht, gekennzeichnet durch das Auftreten kleiner Pigmentgranula, bildet das Pigmentepithel der Retina; die innere Schicht wird zur eigentlichen Retina. Die Retinaanlage gliedert sich nun in die verschiedenen Schichten.

Durch die Invagination des Augenbecherstieles entsteht mit der dadurch gebildeten Spalte ein direkter Verbindungsweg zwischen der Höhlung des Augenbechers und des Gehirns. Die Augenbecherspalte dient darüberhinaus auch als Leitstruktur für die von der Opticusganglienzellschicht in Richtung Nervus opticus auswachsenden Neurone. Die Spalte setzt sich als Sulcus auf dem Augenbecherstiel fort. In dieser Spalte des Augenbechers verlaufen dann die vasa hyaloidea (später arteria centralis retinae).

Nachdem die ersten von der Retina auswachsenden Nervenfasern das Gehirn erreicht haben, schließt sich die Augenbecherspalte von der Mitte her nach beiden Seiten fortschreitend durch Verwachsung der Ränder. Der schmale Kanal im Augenbecherstiel obliteriert, während sich die Axone am Stiel entlang

zum Gehirn hin verschieben. Der Augenbecherstiel verwandelt sich so in den eigentlichen Nervus opticus.

Bei einer Übersicht über die bisher publizierten Untersuchungen fällt auf, daß sowohl bei Anwendung klassischer histologischer als auch moderner elektronenmikroskopischer Methoden vorwiegend die Entwicklung der Cornea, der Linse, des Linsenaufhängungsapparates, der Retina und des Nervus opticus berücksichtigt wurde (Literatur siehe COULOMBRE, 1961; CRAVIOTO, 1965; DOWLING, 1970; PEI et al., 1970; RAEDLER, 1975; HACKELBERG, 1976; VAUGHN, 1969; ASTHON, 1970; BRAEKEVELT and HOLLENBERG, 1970; BREATHNACH and WYLLIE, 1966; EWER, 1970; HANSSON and JERNDAL, 1971; HOLLENBERG and SPIRA, 1973; MUND et al., 1972; SMELSER and OZANICS, 1971; WULLE, 1972; ZWAAN, 1975). Deutlich vernachlässigt bei diesen Untersuchungen wurden ohne Zweifel die Probleme der Entwicklung des Glaskörpers und des Grenzgebietes Glaskörper - Retina. Die nur zögernde Beschäftigung mit diesem Gebiet hat sicher technische Gründe. Durch Schrumpfungserscheinungen etc. und die wenig eindrucksvolle Morphologie des Gebietes bei Verwendung der üblichen Methodik bietet es sich nicht gerade für eine strukturelle Analyse an. Außerdem war über den Aufbau des ausdifferenzierten Glaskörpers nur wenig bekannt, so daß die Basis zu Vergleichen mit dem fertigen Zustand fehlten. Inzwischen konnte aber das normale Bild des reifen Glaskörpers biochemisch (BALAZS, 1961, 1969; BALAZS et al.,

1965; DUKE-ELDER and COOK, 1963; GROSS et al., 1955; SWANN et al., 1972; LAURENT, 1955; MEYER and PALMER, 1936; ÖSTERLIN and JACOBSON, 1968) und mikroskopisch genauer aufgeklärt werden (BLACKSTAD and WEGGE, 1961; GÄRTNER, 1962, 1965; HANSON, 1969; SCHUCHARDT and KNOCH, 1950; SCHWARZ, 1951 a, b, 1961, 1976; SCHWARZ and RUSKA, 1950). Dabei wurden die biochemisch nachgewiesenen Bestandteile des Glaskörpers - Kollagen (Vitrosin) und Proteoglykane bzw. Glykosaminoglykane, besonders Hyaluronsäure - identifiziert und auch lokalisiert. In den letzten Jahren sind neue Ergebnisse der Kollagenforschung erarbeitet worden, die auch den Glaskörper betreffen. Das früher chemisch weitgehend als einheitlich betrachtete Kollagen konnte in mindestens vier Untergruppen gegliedert werden, die sich durch die Aminosäuresequenz, die Kettenlänge und das Querstreifungsmuster unterscheiden (Literatur siehe MILLER and MATUKAS, 1969, 1974; LINSENMAYER et al., 1973; WIEDEMANN et al., 1975). Diese verschiedenen Kollagentypen lassen sich durch die Immunfluoreszenzmethode auch topochemisch nachweisen (von der MARK et al., 1976). Dabei stellte sich heraus, daß der Glaskörper wesentlich Typ II-Kollagen enthält, die basalmembranähnliche Linsenkapsel dagegen Typ IV (NEWSOME et al., 1976; KEFALIDES, 1971; TRELSTAD and KANG, 1974; von der MARK et al., 1977; GRANT et al., 1972 a, b). Während also über die genauere chemische Zusammensetzung des Glaskörpers gesicherte Kenntnisse erarbeitet wurden, ist der eigentliche Bildungsort des Kollagens und der PG bzw. GAG im Glaskörper erst in letzter Zeit zum Gegenstand der Diskussion geworden (CAHN et al.,

1970; NEWSOME and KENYON, 1973; NEWSOME et al., 1976; SMITH et al., 1976). Zweifellos muß gerade während der Entwicklung des Glaskörpers die Syntheserate für diese Substanzen beträchtliche Ausmaße erreichen. Nach den bisher geltenden Vorstellungen wurde nur den mesenchymalen Zellen mesodermaler oder ektodermaler Herkunft (Neuralleiste) diese Funktion zugeordnet. Allerdings entspricht diese sog. klassische Auffassung nicht vollständig den lokalen morphologischen Verhältnissen im Glaskörper während der Entwicklung (Literatur siehe MERKER, 1961, 1974; MERKER and STRUWE, 1971; SCHWARZ, 1964). Als Produzenten der Glaskörperinterzellularsubstanz kommen von mesenchymaler Seite nur die Hyalocyten in Frage. Diese Zellen sind aber nur in relativ geringer Zahl vorhanden, besonders in dem Zeitabschnitt mit dem stärksten Glaskörperwachstum, der perinatalen Periode. Inzwischen mußte aber die Vorstellung von der Produktion der beiden Hauptbestandteile des Mesenchyms bzw. des Bindegewebes allein durch mesenchymale Zellabkömmlinge revidiert werden. Durch verschiedene Techniken gelang es nachzuweisen, daß zahlreiche andere Zelltypen in der Lage sind, Kollagen und PG/GAG zu synthetisieren und zu sezernieren. Zu diesen Produzenten gehören die Epidermis, das Corneaepithel, das Chordaepithel, die glatte Muskulatur des Uterus und der Aorta (COHEN and HAY, 1971; DODSON and HAY, 1971; LINSENMAYER et al., 1973; TRELSTAD, 1971; GOODFELLOW et al., 1969; GRANT et al., 1972; HAY, 1964; TRELSTAD and COULOMBRE, 1971; LAYMAN and TITUS, 1975; CARLSON and UPSON, 1974; LINSENMAYER et al., 1973; GNÄDINGER and SCHWAGER-HÜBNER, 1975). In letzter Zeit konnte bei weiteren Zell-Linien

diese Kollagen- und PG/GAG-Bildung nachgewiesen werden, wodurch eine abweichende Auffassung über den Ort der Interzellularsubstanzsynthese in der Glaskörperanlage ermöglicht wird. Zu diesen Zellinien gehören das Neuroepithel und Pigmentepithel der Retinaanlage, das Linsenepithel und auch das Endothel der Blutgefäße (MERKER , 1974). Damit muß der Syntheseort des Kollagens (Vitrosin) und der PG/GAG im Glaskörper neu überprüft und definiert werden. Die Methoden, die zur Lokalisation dieser Funktion verwendet wurden, können morphologisch ausgerichtet sein oder aber den biochemischen Nachweis an reinen Zellpopulationen, die durch gezielte Isolation oder in vitro-Techniken erhalten werden, führen. Als morphologische Methoden stehen die Autoradiographie mit markierten (meistens ^{3}H) Kollagen- bzw. PG/GAG-Vorstufen (z.B. Prolin, Lysin, Aminozucker), der immunfluoressenzoptische Nachweis von Kollagenantikörpern und die descriptive Elektronenmikroskopie zur Verfügung. Für den biochemischen Nachweis der Kollagen- und PG/GAG-Synthese in Zellkulturen sind inzwischen genaue Methoden entwickelt worden. Die elektronenmikroskopische Darstellung hat sich bei der Lösung solcher Probleme als sehr geeignet erwiesen, da inzwischen die Morphologie der Synthese und Sekretion der Interzellularsubstanzen in vielen Einzelheiten erarbeitet werden konnte (FERNANDEZ-MADRID, 1970; FERNANDO and MOVAT, 1963; GOULD, 1968; HARWOOD et al., 1976; MERKER, 1974; MERKER and STRUWE, 1971; ROHR, 1965; ROSS, 1974, 1968; SCHWARZ, 1964, 1977;

WEINSTOCK, 1972). Nach diesen Befunden läßt sich folgende Sequenz von Ereignissen beschreiben: Die Synthese der kollagenen Peptidketten und der Proteinanteile der PG/GAG erfolgt an den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Das Syntheseprodukt wird mit großer Wahrscheinlichkeit von den Ribosomen durch die begrenzende Membran des rauhen ER direkt in die Hohlräume dieses Zellorganells eingebracht. Dabei bzw. hier wird das Kollagenmolekül weitgehend fertiggestellt. Dazu gehört die Hydroxylierung des Prolins und Lysins sowie die Bildung einer α-Helix aus drei Prokollagen-Peptidketten. Dieses Produkt wird jetzt über einen Vesikelfluß in den Golgi-Apparat eingebracht und von hier aus - ebenfalls in Vesikeln - in Prosekret- und Sekretgranula abgepackt. Durch Transport dieser Granula in die Peripherie der Zelle, durch Verschmelzung der Granula- und Zellmembran sowie ihr Aufreißen wird das Sekret nach außen frei. Hier werden durch die offenbar gleichzeitig gebildete und ausgeschleuste Prokollagen-Peptidase die nicht helikalen endständigen Telopeptide abgespalten. Aus dem Prokollagen wird der eigentliche Baustein für alle weiteren Aggregationsstadien,das Tropokollagen. Der intrazelluläre Transport und die Ausschleusung der gebildeten Proteine erfolgt in den kollagen-produzierenden Zellen offenbar sehr schnell. Diese Schnelligkeit ist offenbar so groß, daß Sekretgranula nur sehr selten und zufällig in den Zellen angetroffen werden. Durch Sekretionshemmer, z.B. Colchizin läßt sich dieser Vorgang morphologisch deutlicher darstellen, da sich dabei Pro- und Sekretgranula im

Cytoplasma anstauen (SCHERFT and HEERSCHE, 1975; FELLER and MERKER, 1978).

Aus dieser Beschreibung geht hervor, daß eine Kollagen- oder PG/GAG-produzierende Zelle an einem stark entwickelten rauhen ER, einem großen Golgi-Apparat und vereinzelt charakteristischen, d.h. vorwiegend länglichem elektronendichten und filamenthaltigen Sekretgranula. Diese morphologischen Kennzeichen erlauben die Lokalisation der Kollagen- und PG/GAG-Synthese. Auf der Basis dieser Vorstellungen kann jetzt versucht werden, auch im Auge den Bildungsort der Glaskörperbestandteile genauer zu definieren.

Als Zellen mit einer Synthesefunktion kommen nach den bisher vorliegenden Befunden die Hyalocyten, die Linsenepithelien und die Retina in Frage. Da jedoch die Retina sehr schnell in Schichten gegliedert wird, ist nicht sicher, welche Zellart diese Funktion übernimmt. Es ist zu vermuten, daß nur die innere Schicht, die membrana limitans interna, eine Sonderform der marginalen Glia, diese Aufgabe ausführt. Vergleichbare Befunde konnten am Hühnchen mit in vitro-Techniken, mit der Immunfluoressenzmethode und der Autoradiographie durchgeführt werden (NEWSOME et al., 1976; von der MARK et al., 1977; SMITH et al., 1976). Dabei zeigte sich, daß während der frühen Glaskörperentwicklung die Retinaanlage der Hauptlieferant des Vitrosins ist. Dann geht diese Funktion langsam zurück und in den späten Bebrütungsphasen produzieren vorwiegend die Hyalocyten diese Substanz. Eine Übertragung dieser

Versuche auf das Säugetier stehen ebenso noch aus wie elektronenmikroskopische Untersuchungen. Die Kenntnis dieser Vorgänge auch bei diesen Species sind aber notwendig, da das Reifestadium zum Zeitpunkt der Geburt und des Schlüpfens nicht vergleichbar ist. Die Hühnchen können als Nestflüchter, die Mäuse und Ratten ebenso wie der Mensch als Nesthocker bezeichnet werden. Gerade die Rodentia Maus und Ratte werden aber vorwiegend zu teratologischen Experimenten genutzt. Da anzunehmen ist, daß bei der Entstehung der Augenmißbildung auch die Synthese des Glaskörpers gestört sein kann oder sogar eine causale Rolle spielt, ist die Kenntnis dieses Aspektes der Augenentwicklung von großem Interesse (COULOMBRE, 1956; SCHLÜTER, 1977). In der folgenden Arbeit soll deshalb mit der elektronenmikroskopischen Methodik die verschiedenen Zelltypen während der Entwicklung des Auges dargestellt werden, um zu den Problemen der Lokalisation der Kollagensynthese bei der Glaskörperentstehung Stellung nehmen zu können.

2.0 Material und Methoden

Zur Herstellung der Präparate wurden sowohl für die lichtmikroskopischen als auch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen Rattenembryonen eines Wistar-Inzucht-Stammes (SW 69) benutzt.

Die mütterlichen Wistarratten erhielten ad libitum Altromin-R-Futter und hatten freien Zugang zu Leitungswasser. Die Zucht erfolgte bei 25°C Raumtemperatur und 50 - 60 % Luftfeuchtigkeit. Zur exakten Bestimmung der Befruchtung wurden die Tiere in einem veränderten Hell-Dunkel-Zyklus gehalten; die Lichtperiode dauerte von 12.00 Uhr mittags bis 4.00 Uhr morgens. Zur Paarung wurden morgens zwischen 8.00 und 10.00 Uhr zu je drei Weibchen ein Männchen gesetzt. Nach der Paarung wurden die Vaginalabstriche auf die Anwesenheit von Spermien untersucht. Bei positivem Spermiennachweis kam es in durchschnittlich 80 % zu einer Schwangerschaft. Der Tag des positiven Spermiennachweises wurde als Tag 0 bezeichnet.

Die Foeten wurden den Muttertieren an den entsprechenden Tagen durch Sectio entnommen.

Für die Lichtmikroskopie wurden die Rattenembryonen in einer Alkohol-Bouin-Lösung (Pikrinsäure-Formaldehyd-Eisessiggemisch) fixiert. Anschließend erfolgte über eine Alkoholreihe die Entwässerung und über Methyl-Benzoat die Einbettung in Paraplast. Es wurden Serienschnitte von 5 µ Dicke angefertigt und mit Hämalaun-Eosin angefärbt.

Für die Elektronenmikroskopie wurden die entnommenen Embryonen in modifizierter Karnovsky-Lösung fixiert (3 % Paraformaldehyd und 3 % Glutaraldehyd in 0,2 M Cacodylatpuffer bei pH 7). Dieser und der folgenden Fixierungslösung konnten bei jeweils der Hälfte der Versuche 0,5 % Rutheniumrot zugesetzt sein. Nach mehrstündiger Fixierung und Waschen in Pufferlösung erfolgte eine Nachfixierung in 1 %iger, gepufferter (Cacodylatpuffer) Osmiumsäure (OsO_4). Daran schloß sich die Entwässerung in der Acetonreihe und die Einbettung in Micropal (Fa. Ferak, Berlin) an. Die Schnitte wurden an Reichert- und LKB-Mikrotomen, die Fotografien am Zeiss EM 10 und am Siemens Elmiskop 101 hergestellt. Die Kontrastierung erfolgte mit Uranylacetat und Bleicitrat.

Zur besseren Orientierung im Präparat, zur Suche der geeigneten Areale und zur Kontrolle der elektronenmikroskopischen Bilder wurden etwa 1 µ dicke Schnitte (Semidickschnitte) hergestellt und mit Giemsalösung gefärbt. Hiermit gelingt eine gute Darstellung der Strukturen, obwohl eine Differenzierung wie in den üblichen lichtmikroskopischen Präparaten nicht mehr möglich ist. Bei der Herstellung der Positiva erfolgte eine weitere Vergrößerung um das 3 1/2-fache. Die fertigen Bildabzüge dienten dann der Auswertung.

3.0 Lichtmikroskopische Befunde

Bei Rattenembryonen beginnt die Entwicklung der Augenanlage am späten Tag 11 mit der Ausbildung der Augenfortsätze. Im Laufe des Tages 12 haben sie die laterale Ektodermbegrenzung des Kopfes erreicht und wandeln sich zu Augenbechern um. Am späten Tag 12 ist die Linsenplakode zu erkennen und die Abschnürung der Linse beginnt. Am frühen Tag 13 ist die Abschnürung des Linsenbläschens vollendet. Der Raum zwischen Linse und Augenbecher ist zunächst lichtoptisch weitgehend leer. Am späten Tag 13 - besonders deutlich dann aber am Tag 14 - lassen sich auch im lichtmikroskopischen Bild hier Gefäße und Mesenchymzellen erkennen. Gleichzeitig nimmt mit Vergrößerung des Augenbechers der Innenraum deutlich an Größe zu. Auffällig ist die Lokalisation der Gefäße im anterioren, also linsennahen Bereich der Glaskörperanlage. Häufig lagern sie sich direkt der Linsenkapsel an. Parallel zu diesen Vorgängen läuft die Vergrößerung und Ausfüllung des Linsenbläschens mit den Linsenfasern sowie die Differenzierung der Retina ab. Ab Tag 15 beginnt eine Schichtung der Zellen deutlich zu werden, und im zentralen Bereich tritt ein Randschleier als Ausdruck der Axonbildung auf. In den folgenden Tagen läßt sich diese innere Auskleidung mit einer Axonschicht auch in den peripheren Anteilen des Augenbechers nachweisen, und die typische Schichtung der Retina etabliert sich. Am Ende der Schwangerschaft beträgt die Entfernung zwischen hinterem Linsenpol und zentraler Retinaoberfläche etwa 150 µ. Die Zahl der Kapillaren und Mesenchymzellen hat aber nicht in gleichem Maße zuge-

nommen. Proportional sind also Gefäß- und Zellanschnitte seltener geworden. Zum Zeitpunkt der Geburt erscheint das Auge in seinem inneren Aufbau - wenn von der Myelinisierung des Nervus opticus abgesehen wird - weitgehend ausgereift; natürlich sind die Lider noch epithelial verklebt. Die Gefäße und Mesenchymzellen im Glaskörperbereich sind nur noch in geringer Zahl lichtmikroskopisch zu erfassen.

4.0 Elektronenmikroskopische Befunde

Nach Abschnürung des Linsenbläschens am Tag 13 besteht die Glaskörperanlage zum Augenbecher hin in elektronenmikroskopischen Übersichtsaufnahmen weitgehend aus optisch leeren Räumen. Bei höherer Auflösung läßt sich nach Zusatz von Rutheniumrot besonders in den peripheren Glaskörperabschnitten locker verteilte 300 - 600 Å große Granula nachweisen, von denen feine Filamente (< 50 Å) ausstrahlen. Vorwiegend in der Gegend der Augenbecherspalte, aber auch häufig dicht unter der Linsenkapsel lassen sich kapillarähnliche Blutgefäße darstellen. Diese Kapillaren zeichnen sich häufig durch ein enges Lumen und ein dickes Endothel aus. In dessen Cytoplasma finden sich reichlich Zellorganellen, wie Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums, freie Polysomen, Mitochondrien, ein relativ großer Golgi-Apparat und Vesikel. Dieses Bild entspricht der Morphologie sprossender Gefäße. Mit den Gefäßen wandern auch erste Mesenchymzellen ein. Sie haben eine

polymorphe Gestalt, die alle Übergänge von plump-oval bis sternförmig mit vielen Fortsätzen zeigen. Der Kern ist groß, rund und enthält ein aufgelockertes Karyoplasma. Ein mittelgroßer Nucleolus kann angeschnitten sein. Im Cytoplasma überwiegen die freien Ribosomen in gruppierter Polysomenform. Daneben kommen aber auch einzelne kleine Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums, kleine Cristae-arme Mitochondrien, ein kleiner Golgi-Apparat sowie Vesikel und Filamente vor.

Die Glaskörperanlage ist zu diesem Zeitpunkt (Tag 13) zur Linse hin bereits durch eine etwa 400 Å dicke Basalmembran abgegrenzt. In den peripheren Anteilen der Linsenepithelzellen treten bereits die ersten typischen Filamente auf. Daneben kommen aber Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums und Mitochondrien vom Cristae-Typ vor. Auffällig sind Gruppen kleiner elektronendichter Granula in der Nähe der äußeren Zellmembran. Sie bestehen aus 4 - 8 membranbegrenzten Strukturen, die ein stark elektronendichtes Material enthalten. Ihre Form ist rund, länglich-oval oder hantelförmig. Bei dem Versuch, ein dreidimensionales Bild dieser Einschlüsse zu entwickeln, stellt sich heraus, daß die längliche Form überwiegt; die runden Strukturen dürften überwiegend Querschnitte der länglichen Formen sein. Bei stärkerer Auflösung stellt sich der Inhalt als feinfädig und vernetzt dar.

Die Grenze der Glaskörperanlage zur Retina hin wird ebenfalls durch eine 300 - 400 Å dicke Basalmembran markiert. Die darunterliegende innere Schicht der Retina besteht noch aus den typisch kolbenförmigen Fortsätzen des Neuralepithels dieser Anlage. Das Cytoplasma ist bis auf freie Ribosomen und Vesikel arm an Organellen; rauhes endoplasmatisches Retikulum und die beim Linsenepithel beschriebenen Einschlußgruppen lassen sich nicht beobachten.

In den folgenden Tagen (Tag 14 - 15) zeigen sowohl die in den potentiellen Glaskörperbezirk eingewachsenen Kapillaren als auch die Mesenchymzellen Zeichen einer cytologischen Reifung oder Differenzierung. Nach wie vor kommen auch am Tag 14 und 15 noch Kapillaren mit dickem organellreichen Endothel und engem Lumen vor. Wenn dieses morphologische Verhalten typisch für sprossende Kapillaren ist - wie von anderen Autoren beschrieben wurde - dann muß die Entwicklung des Kapillarnetzes in der Glaskörperanlage zu diesem Zeitpunkt noch im Gange sein. Daneben kommen aber Gefäße mit einem dünnen und endothelarmen Endothel vor. Um solche Kapillaren kommt eine nicht kontinuierliche, also nur stellenweise auftretende, Basalmembran vor. Sie entsprechen damit dem Bild reiferer embryonaler Kapillaren.

Die Mesenchymzellen haben sich in ihrer sehr wechselnden Form, die von plump-oval bis polygonal und fortsatzreich beobachtet wird, nicht gegenüber den Verhältnissen des Tages 13 verändert. Allerdings ist die Kern-Plasma-Relation zugunsten des Cytoplasmas etwas verschoben worden, und der Gehalt an Zellorga-

nellen hat sich verändert. Das rauhe endoplasmatische Retikulum hat an Menge deutlich zugenommen; große Teile des Cytoplasmas enthalten jetzt dieses membranbegrenzte Hohlraumsystem. Daneben erscheint der Golgi-Apparat vergrößert. Gleichzeitig ist die Zahl der vesikulären Strukturen in seiner Umgebung angestiegen. Diese Mesenchymzellen im Bereich der Glaskörperanlage weisen damit die morphologischen Kriterien einer Differenzierung in Richtung auf die Kollagen-, Proteoglykan-produzierenden Fibroblasten aus.

Im Interzellularraum hat sich das elektronenmikroskopische Bild bei geringer und starker Vergrößerung gegenüber dem Tag 13 nicht wesentlich verändert. Nach wie vor lassen sich die beschriebenen elektronendichten Granula und die von ihnen ausstrahlenden feinen Filamente in unregelmäßiger Verteilung und unterschiedlich dichter Packung erfassen. Am Tag 15 jedoch gelingt es, vereinzelt eine Fadenstruktur von etwa 50 - 80 Å Durchmesser darzustellen, die gleichmäßige Konturen aufweist, einen ralativ gradlinigen Verlauf hat und keine räumliche Beziehung zu den elektronendichten Granula hat. Es könnte sich hier um die ersten kollagenen Strukturen handeln.

Die Linse zeigt inzwischen eine deutliche Differenzierung und Streckung der Linsenfasern. Die aus einem fein vernetzten filamentären Maschenwerk aufgebaute basalmembranähnliche Linsenkapsel hat am Tag 14 und 15 weiterhin an Dicke zugenommen. Am hinteren Linsenpol beträgt diese Dicke am Tag 15 1 500 Å. Trotz Verarmung an Zellorganellen in den peripheren Bereichen der Linsenfasern lassen sich aber doch noch Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums,

vereinzelt Mitochondrien, freie Ribosomen und die bei Tag 13 genauer beschriebenen Einschlußgruppen nachweisen.

Im engeren Bereich der Glaskörper-Retina-Grenze haben sich keine wesentlichen Veränderungen abgespielt. Die Basalmembran grenzt den Glaskörperraum von der zellulären Retinaanlage ab. Die Retinaanlage selbst wird durch Zellfortsätze nach außen abgeschlossen, die schon als primitive marginale Glia zu bezeichnen sind. Unterhalb dieser eng gepackten und durch gap-junctions verknüpften Grenzzone bilden sich im Gefüge des Neuroepithels Lücken aus, die durch die in Richtung Zentrum einwachsenden Axonbündel ausgefüllt werden. Dieser innere Bereich der Retina hat sich damit gegenüber den Verhältnissen am Tag 13 deutlich verändert und zeigt auch in den späteren Tagen durch zunehmende Verdickung der Axonschicht ein ständig wechselndes Bild. Die zum Glaskörper hin abgrenzende primitive Gliazellschicht ist morphologisch weitgehend unauffällig. Die hier angeschnittenen Fortsätze enthalten bis auf freie Ribosomen und einzelne vesikuläre Strukturen fast keine anderen Zellorganellen.

Am Tag 16 - 19 ändern sich einige morphologische Aspekte der Glaskörperentwicklung, die für unsere Probleme eine gewisse Bedeutung haben. Zunächst einmal hat die Gesamtgröße der Augenanlage zugenommen und nimmt bis zur Geburt weiter zu. Die Sprossung der Kapillaren muß als beendet angesehen werden. Einmal finden sich Kapillaren vom reifen Typ, d.h. mit dünnem organellarmen Endothel. Daneben kommen aber Kapillaren vor, die ein sehr enges oder häufig ein völlig kollabiertes Lumen haben. Die innere Membran

der Endothelzellen verläuft hier sehr unregelmäßig, d.h. fortsatzreich und mit vielen Ein- und Ausstülpungen. In Übersichtsbildern sind diese kollabierten Kapillaren deshalb nur schwer zu erkennen. Bei stärkerer Vergrößerung kann man aber zum angedeuteten Lumen immer die typischen Zonulae occludentes der Kontaktzonen nachweisen. Das Endothel der so veränderten Kapillaren ist unregelmäßig verdickt und enthält zahlreiche Zellorganellen, besonders auch rauhes endoplasmatisches Retikulum. Die Häufigkeit von Kapillaranschnitten allgemein nimmt aber in den elektronenmikroskopischen Schnittpräparaten immer weiter ab. Das gleiche gilt für die Zahl der Mesenchymzellen. Es lassen sich jetzt große Areale elektronenmikroskopisch durchmustern, ohne daß Kapillaren und Mesenchymzellen angeschnitten werden. Gelingt die Darstellung einer Mesenchymzelle, so zeigt sie alle morphologischen Zeichen einer Synthese- und Sekretionsaktivität: Ein stark entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum, einen großen Golgi-Apparat und einzelne elektronendichte Sekretgranula. Auffällig ist die Länge einzelner Fortsätze, die von diesen fibroblastenähnlichen Zellen ausgehen. Es handelt sich meistens um dünne Platten, die sich mehr oder weniger dicht aufwickeln und dann an den Berührungspunkten Zellkontakte, vorwiegend gap junctions ausbilden können. Im Interzellularraum nimmt die Zahl der gleichmäßig dicken, gestreckt verlaufenden Filamente von 50 - 100 Å Dicke weiter zu. Häufig sitzen die granulärfädigen elektronendichten Strukturen diesen Filamenten dicht auf.

Im Linsenbereich findet sich eine weitere Verdickung der Linsenkapsel auf 2 000 Å am Tag 19. Die Differenzierung der Linsenfasern hat weitere Fortschritte gemacht; das bedeutet, daß zugunsten einer Einlagerung linsenspezifischer Proteine die Zahl der Zellorganellen immer geringer wird. Dadurch gelingt es auch immer schwieriger, die elektronendichten Granulagruppen und rauhes endoplasmatisches Retikulum in der Peripherie dieser Zellen darzustellen.

Während im Linsenepithel die Strukturen, die mit einer Kollagensynthese in Verbindung gebracht werden können geringer werden, lassen sie sich in der jetzt bereits als marginale Glia oder Membrana limitans interna zu identifizierenden inneren Schicht der Retina nachweisen. In den plattenförmigen Verbreiterungen dieser innersten Retinaschicht kommen einzelne oder Gruppen von Granula in typischer Ausprägung vor. Sie bestehen dann aus runden bis langgestreckten, membranbegrenzten Gebilden, die ein eng gepacktes elektronendichtes, fein filamentär vernetztes Material enthalten. Außerdem liegen einzelne kurze Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums und kleine Golgi-Apparate in den marginalen Anteilen der begrenzenden Glia.

Am Tag 20, an dem die letzte Entnahme stattfand, haben sich die hier beschriebenen Trends der morphologischen Entwicklung weiter fortgesetzt. Die Zahl der Kapillaren und Mesenchymzellen in den Schnitten der ständig wachsenden Glaskörperanlage ist deutlich geringer geworden. Das elektronenmikroskopische Bild des Extrazellularraumes im Glas-

körper hat sich weniger qualitativ als quantitativ verändert. Die Zahl der rutheniumrot-positiven Granula und der Kollagenfilamente steigt an. Auch die Linsenkapsel nimmt weiter an Dicke zu. Anschnitte von Zellorganellen im peripheren Cytoplasmabereich der Linsenepithelzellen werden immer seltener. Dafür lassen sich in der inneren Begrenzung der Retina, der marginalen Glia rauhes endoplasmatisches Retikulum und elektronendichte Einschlüsse finden.

Die Morphologie der fibroblasten-ähnlichen Zellen im Glaskörperbereich ist gegenüber dem bisher beschriebenen Bild nicht wesentlich gewandelt. Neben Hohlräumen des rauhen endoplasmatischen Retikulums imponieren immer noch vereinzelte, langgestreckte und häufig aufgerollte plattenförmige Fortsätze.

5.0 Diskussion

In der Einleitung wurde auf die Lücken hingewiesen, die noch in unserer Vorstellung über die Entwicklung des Glaskörpers besonders über den Syntheseort der ihn aufbauenden Kollagene und Proteoglykane (PG) oder Glykosaminoglykane (GAG) existieren. Angeregt durch die Arbeit von NEWSOME et al. (1976) sowie SMITH et al. (1976), die eine Bildung des Kollagens (Vitrosin) und der PG/GAG, besonders Hyaluronsäure im Glaskörper in verschiedene Zelltypen verlegten, untersuchten wir elektronenmikroskopisch die Zellen des Glaskörpers (Kapillaren und Hyalocyten), die Glaskörper-Retina-Grenzschicht und die Linse.

Am klarsten lassen sich die Befunde an den Hyalocyten selbst deuten. Die Herkunft dieser Zellen ist noch nicht sicher geklärt (NEWSOME et al., 1976). Wahrscheinlich entstammen sie dem augennahen Mesenchym und wandern mit den Gefäßen durch die Augenbecherspalte in den Raum zwischen Augenbecher und bereits etablierter Linse ein oder aber werden aus der Retinaanlage frei. Dieser Vorgang entspricht der Entwicklung des Corneastromas, das auch durch Einwanderung von der Peripherie her nachträglich etabliert wird, da ursprünglich zwischen Augenbecher und Epithel bzw. Linse keine mesenchymalen Zellelemente vorhanden sind (Literatur siehe EWER, 1970; HACKELBERG, 1972). Die Zellen der Glaskörperanlage machen dann einen Differenzierungsprozeß durch und entwickeln sich zu Zellen, die dem Bild aktiver Fibroblasten entsprechen. Ihr Gehalt an rauhem endo-

plasmatischem Retikulum und der große Golgi-Apparat weisen auf die Beteiligung an der Interzellularsubstanzsynthese zu diesem Zeitpunkt hin. Diese Funktion entspricht der üblichen Vorstellung von den Aufgaben des Mesenchyms.

Die Differenzierung zu Fibroblasten verläuft auch in der Glaskörperanlage zeitlich parallel zur Erweiterung des Raumes zwischen innerem Augenbecherrand und hinterer Linsenkapsel. Beide Prozesse - die Bildung des Glaskörpers und die Aktivität der Fibroblasten - können deshalb aufeinander bezogen werden. Mit zunehmender Vergrößerung des Glaskörpers wird aber das Verhältnis von zellulären Anteilen zum Interzellularraum (IZR) immer mehr zu Gunsten des IZR verschoben. Außerdem nehmen die morphologischen Zeichen, die für eine Interzellularsubstanzsynthese in den Hyalocyten sprechen, am Ende der Schwangerschaft nicht zu. Besonders in den späteren Schwangerschaftsphasen zeigen auch das Endothel mit Pericyt, das Linsenepithel und die innere marginale Glia (membrana limitans interna) morphologische Zeichen einer Kollagensynthese, z.B. rauhes endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparate und typische, elektronendichte Sekretgranula. Diese Befunde erwecken deshalb Zweifel, ob die Hyalocyten allein die Aufgabe der mächtigen Entwicklung des Glaskörpers gerade am Ende der Schwangerschaft durchführen können. Eine Beteiligung mehrerer Zelltypen an der Kollagensynthese im Glaskörper haben auch NEWSOME et al. (1976) publiziert. Sie konnten mit in vitro-Techniken sowie autoradiographischer und biochemischer Methodik eine Kollagensynthese im Epithel der Linse und der Retina sowie in den Hyalocyten nachweisen. Eine Bestätigung der Befunde am Säugetier, besonders an den häufig gebrauchten Laboratoriumstie-

ren, steht noch aus und war der Zweck dieser Arbeit.

Nach den morphologischen und biochemischen Befunden können als weitere Produzenten der Interzellularsubstanz des Glaskörpers auch in dem häufig benutzten Laboratoriumstier Ratte einmal das Linsenepithel diskutiert werden (NEWSOME et al., 1976; TRELSTAD and KANG, 1974). Eine Beteiligung an der eigentlichen Glaskörperbildung ist aber aus verschiedenen Gründen wenig wahrscheinlich. Das vom Linsenepithel synthetisierte Kollagen gehört dem Typ III an (KEFALIDES, 1971; TRELSTAD and KANG, 1974); die Natur des Glaskörperkollagens scheint noch nicht voll gesichert zu sein. Alle Befunde weisen aber auf ein Kollagen des Typs II hin (SWANN et al., 1972; TRELSTAD and KANG, 1974; von der MARK, 1977). Außerdem spricht auch das morphologische Bild gegen eine Beteiligung an diesen Vorgängen. Die Linsenkapsel, eine basalmembranähnliche Hülle um die Linse, etabliert und verdickt sich sehr schnell. Die Anlagerung des zur Verdickung notwendigen Materials erfolgt von der Innenseite, d.h. von der Syntheseseite her (LÖCHTE , 1974). Natürlich muß diese Basalmembran Porenäquivalente zum Stoffaustausch besitzen, die ein Abstrom neu synthetisierter Kollagenmoleküle in Richtung Glaskörper erlauben würden. Der Porenradius und die Dicke der Membran macht aber einen derartigen Transport wenig wahrscheinlich (GEKLE and MERKER, 1966). In Analogie zur Basalmembran der Nierenglomeruli, die aber viel dünner ist, kann davon ausgegangen werden, daß bei einem mittleren Porenradius von etwa 30 Å nur kleine Proteinmoleküle penetrieren können. Die großen Kollagenmoleküle mit

einer Länge von etwa 2 800 Å und einer Breite von 5 Å (Polypeptidkette), bzw. 12 Å (Pro- oder Tropokollagen) dürften nur in ganz geringen Mengen diese Barriere überwinden. Außerdem muß noch die mächtige Verdickung der Linsenkapsel im hinteren Bereich berücksichtigt werden, die die Dicke der Nierenbasalmembran um ein Mehrfaches übertrifft. Eine Beteiligung des Linsenepithels am Aufbau des Glaskörpers ist deshalb nicht anzunehmen.

Als weiterer Ort der Kollagensynthese kommt dann die Retina in Frage. Diese Vorstellung stößt bei den Morphologen auf gewisse Widerstände. Bisher galt die Prämisse, daß nur ortsständige Zellen mesenchymaler Herkunft diese Funktion wahrnehmen können. In der Zwischenzeit sind aber - wie in der Einleitung bereits ausgeführt - soviel Befunde erarbeitet worden, daß an einer Kollagen- und GAG-Synthese auch in anderen nicht mesenchymalen Zellen nicht mehr gezweifelt werden kann. So sind z.B. auch ektodermale Neuroepithelzellen zu dieser Leistung fähig.

Es konnte eine morphogenetisch wichtige Kollagen- und Proteoglykansynthese im Neuralrohr dargestellt werden. Diese Interzellularsubstanzen spielen bei der Wanderung der Sklerotomzellen auf das Neuralrohr zu, bei ihrer Verdichtung zum Wirbelsäulenblastem und schließlich bei ihrer Umwandlung zu Knorpelzellen eine wesentliche Rolle (STRUDEL, 1967; HAY, 1973; BAZIN and STRUDEL, 1973). Es erscheint deshalb trotz der klassischen Vorstellung einer Interzellularsubstanzsynthese allein in den Fibroblasten verständlich,

auch im Neuroepithel des Augenbechers bzw. in der späteren Retina eine derartige Funktion zu lokalisieren. Tatsächlich konnte in kultiviertem Retina- und Pigmentepithel eine Kollagensynthese eindeutig nachgewiesen werden (CAHN et al., 1970; NEWSOME and KENYON, 1973; NEWSOME et al., 1976 a, b; SMITH et. al., 1976). Die Arbeit von NEWSOME et al. (1976 b), die mit isolierten Zellen von Retina, Linse und Glaskörper arbeiteten, läßt darüberhinaus auch vom biochemischen Standpunkt an diesen Vorgängen keinen Zweifel. Für den morphologischen Untersucher stellt sich daher die Frage nach dem strukturellen Substrat der Synthese und Sekretion des Kollagens. Nach den bisher vorliegenden Befunden werden die Kollagen-Polypeptidketten und der Proteinanteil der Proteoglykane an den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulums gebildet. Über die Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums und durch einen Vesikelfluß erfolgt dann der Transport des Syntheseproduktes zum Golgi-Apparat. Hier wird die endgültige Zubereitung des Sekretes, z.B. die Kopplung der Polysaccharide und Proteine der Proteoglykane und ihre Sulfatierung durchgeführt. Zum Schluß erfolgt die Abpackung des Sekretes in Sekretgranula (Literatur siehe Einleitung). Für das Kollagen war lange Zeit nicht bekannt, ob die Ausschleusung direkt aus dem endoplasmatischen Retikulum nach außen oder erst nach Durchlaufen des Golgi-Apparates erfolgt (MERKER, 1974). Einige Befunde der jüngsten Zeit weisen aber deutlich auf eine Beteiligung des Golgi-Apparates hin. Das Fehlen größerer Mengen von Sekretgranula in den Fibroblasten muß mit der Schnelligkeit ge-

deutet werden, mit der die Ausschleusung erfolgt. Andererseits sind in nicht-mesenchymalen, aber kollagen-produzierenden Zellen elektronendichte Sekretgranula von runder, längs-ovaler oder hantelförmiger Struktur nachgewiesen worden (WEINSTOCK and LEBLOND, 1974; FELLER et al., 1978). Für die Synthese, den Transport und die Ausschleusung der PG/GAG sind diese Strukturen ebenfalls verantwortlich. Es muß außerdem davon ausgegangen werden, daß alle diese Zellen sowohl Kollagen als auch PG/GAG gemeinsam produzieren (MERKER, 1974). Über die Existenz von arbeitsteiligen Zellpopulationen ist nichts bekannt. Alle Aussagen über Probleme der Kollagenbildung müssen deshalb auch für das Auftreten von PG und GAG im Interzellularraum des Glaskörpers sprechen.

Nach diesen Kenntnissen läßt sich also auch ein Bild einer nicht-mesenchymalen Zelle, die Kollagen produziert, entwerfen. Tatsächlich konnten in unseren elektronenmikroskopischen Bildern im Linsenepithel und in den frühen und späten Phasen der Augenentwicklung auch in marginalen Gliazellen des inneren Augenbecherblattes Strukturen dargestellt werden, die diese Kriterien aufweisen. Wir finden hier rauhes endoplasmatisches Retikulum, einen mittelgroßen Golgi-Apparat mit einzelnen Granula und häufig unter der Zellmembran Granula, die der vorherigen Beschreibung von kollagenen Sekretgranula entsprechen. Die geringe Ausprägung des rauhen endoplasmatischen Retikulums und der nur

mäßig große Golgi-Apparat weisen darauf hin, daß die Kollagensyntheserate nicht so hoch sein wird wie in aktiven Fibroblasten. Eine Beteiligung von Abkömmlingen der retinalen Neuroepithelzellen bei kleinen Laboratoriumstieren kann also auch aus morphologischer Sicht akzeptiert werden.

Schwieriger wird die Abschätzung des quantitativen Beitrages, den die einzelnen Zelltypen in den verschiedenen Stadien leisten. Etwa am Tag 16 beginnt bei der Ratte die Differenzierung der Retina mit Schichtenbildung und Aussprossung der Neurone aus der inneren Ganglienzellschicht. Die Austapezierung der inneren Retinaoberfläche mit dichtgepackten Axonbündeln erscheint zunächst die Fortführung der Kollagensynthese aus der Retina wenig wahrscheinlich zu machen. Bei genauer Analyse der Glaskörper-Retina-Grenzschicht zeigt sich aber, daß die Schicht der auswachsenden Axone nach außen immer abgegrenzt ist von Gliazellen, die aus der Tiefe zur Oberfläche sich in der Peripherie keulen- oder schuhförmig verbreitern. Hier lassen sich, wie unsere Befunde zeigen, die beschriebenen elektronendichten Granula, die als kollagenhaltige Sekretgranula gedeutet werden und einzelne Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums nachweisen. Endoplasmatisches Retikulum und der Golgi-Apparat sind auch mehr zur mittleren Schicht der Retinaanlage hin in diesen Zellen lokalisiert. Wenn man von den mehrfach geschilderten morphologischen Kriterien der Kollagen- und PG/GAG-Synthese sowie Sekretion ausgeht, müssen als weitere Zelltypen, die solche Zeichen aufweisen, die Endothelzellen und Pericyten der

Glaskörperanlage genannt werden. Für eine derartige Funktion dieser Zellen spricht auch das häufige Vorkommen von Kollagenstrukturen in Kapillarnähe. Im Gegensatz zum Hühnchen (NEWSOME et al., 1976) wird am Anfang bei der Ratte und wahrscheinlich auch der Maus (unveröffentlichte Befunde) zunächst der noch schmale Spalt der Glaskörperanlage durch die Hyalocyten mit Interzellularsubstanz gefüllt. Dafür spricht auch die am Anfang noch sehr geringe Breite des Raumes, die sehr schnell mit Zellen besiedelt wird (Abb. 1). Das Endothel und die Pericyten wurden bisher noch nicht als Bilder der Interzellularsubstanz in den vorliegenden Arbeiten erwähnt. Nach ihrem morphologischen Bild müssen sie aber ebenfalls an diesen Vorgängen während der gesamten pränatalen Zeit beteiligt sein. Das noch undifferenzierte Neuroepithel des Augenbechers zeigt nur geringe Hinweise für diese Funktion, möglicherweise allein für die Bildung der abgrenzenden Basalmembran. Erst später tritt eine Beteiligung der inneren marginalen Glia an diesen Vorgängen wieder dazu. Das Linsenepithel, das von Beginn an auch Interzellularsubstanzen produziert, ist für die Bildung allein der Linsenkapsel verantwortlich.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß bei Auswertung der bisher vorliegenden Befunde über die Synthese und Sekretion von Interzellularsubstanz zur Deutung unserer elektronenmikroskopischen Befunde eine Kollagenproduktion in allen drei besprochenen Geweben nachgewiesen werden kann: Glaskörper, Linse, Retina. Bei der Diskussion dieser Befunde sind die Untersuchungen von NEWSOME et al. am Hühnchen sehr

hilfreich. Bei der Ratte spielen dagegen in der Anfangsphase der Glaskörperentwicklung die Hyalocyten eine wesentliche Rolle. Dazu kommen Endothelzellen und Pericyten. Mit zunehmender relativer Verringerung des zellulären Anteils im schnell wachsenden Glaskörper beteiligt sich auch die Retina an dieser Aufgabe. Entsprechende Funktionen in der Linse müssen mit dem Aufbau der Linsenkapsel in Verbindung gebracht werden, scheinen aber für den Aufbau des Glaskörpers selbst keine große Bedeutung zu haben. Eine Kontrolle dieser Befunde und dieser Vorstellung an menschlichem Material erscheint sinnvoll, da pathologische und teratogene Veränderungen auf eine Abweichung der hier besprochenen Vorgänge beruhen können.

6.0 Literaturverzeichnis

Asthon, N.: Retinal angiogenesis in the human embryo. Brit. Med. Bull 26, 103-106 (1970)

Bach, L.: and Seefelder, R. Atlas zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges. Engelmann, Leipzig (1914)

Balazs, E.A.: Molecular morphology of the vitreous body. In: The structure of the eye. ed. G.K. Smelser Academic Press, New York, 293-310 (1961)

Balazs, E.A.: Die Mikrostruktur und Chemie des Glaskörpers. In: Deutsche Opthal. Gesellschaft. Bericht über die 68. Zusammenkunft (1969)

Balazs, E.A.,: Toth, L.Z.J., Jutheden, G.M. and Collins, B. Cytological and biochemical studies on the developing chick vitreous. Exp. Eye Res. 4, 237 - 248 (1965)

Bazin, S.: and Strudel, G. Biosynthesis of collagen in the axial organs of young chick embryos. In: Biology of fibroblast (ed. by KULONEN and PIKKARAINEN). Academic Press, New York, 411-416 (1973)

Blackstad, F.W.: and Wegge, F. — On the ultrastructure of vitreous body filaments. Acta ophtal (Kbh) 39, 37 - 53 (1961)

Blechschmidt, E.: — Die Entwicklungsbewegungen der menschlichen Augenblase. Ophtalmologica 153, 291-308 (1967 a)

Braekevelt, C.R.: and Hokenberg, M.J. — Development of the retinal pigment epithelium, choriocapillaris and Bruch's membrane in the albino rat. Exp. Eye Res. 9, 124-131 (1970)

Breathnach, A.S.: and Wylliel, M.-A. — Ultrastructure of the retinal pigment epithelium of the human fetus. J. Ultrastruc. Res. 16, 584-597 (1966)

Cahn, R.D.,: Crawford, B. and Cahn, M.B. — Differentiation of pigmented retina in clonal culture: Control of morphology and growth. J. Invest. Dermatol. 54, 5 (1970)

Carlson, E.C.: and Upson, R.H. "Native" striated collagen produced by chick notochordal epithelial cells in vitro (1). Am. J. Anat. 141, 441-446 (1974)

Cohen, A.M.: and Hay, E.D. Secretion of collagen by embryonic neuroepithelium at the time of spinal cord-somite interaction. Dev. Biol. 26, 578 -605 (1971)

Coulombre, A.J.: The role of intracellular pressure in the development of the chick eye. I. Control of eye size. J. Exp. Zool. 133, 211-225 (1956)

Coulombre, A.J.: Cytology of the developing eye. Internat. Rev. Cytol. 11, 161-194 (1961)

Cravioto, H.: Electron microscopic studies on the developing human nervous system. II The optic nerves. J. Neuropath. exp. Neurol. 24, 166-167 (1965)

Dodson,J.W.: and Hay, E.D. Secretion of collagenous stroma by isolated epithelium grown in vitro. Exp. Cell Res. 65, 215-220 (1971)

Dowling, J.E.: Organization of vertebrate retinas. Invest. Ophtal. 9, 655-680 (1970)

Duke-Elder, S.: and Cook, C. — Normal and abnormal development. In: System of ophtalmology (ed. DUKE-ELDER, S.). Part 1, Embryology, Kimpton, London 3, (1963)

Ewer, M.S.: — Zur Frühentwicklung des stroma corneae und der Papillarmembran beim Menschen. Acta Anat. 75, 37-46 (1970)

Feller, B.,: Krüger, U. and Merker, H.-J. — Die Wirkung von Colchizin auf die Chondroblasten eines Extremitätenknospen-Kallus-Systems von Mäuse-Embryonen. Acta Anat. eingereicht zur Publikation (1978)

Fernandez-Madrid, : — Collagen Biosynthesis: A review. Clin. Orthop. rel. Res. 68, 163 - 170 (1970)

Fernando,N.V.: and Movat, H.Z. — Fibrillogenesis in regenerating tendon. Lab. Invest. 12, 214 - 221 (1963)

Froriep, A.: Über die Entwicklung des Sehnerven. Anat. Anz. 6, 155-161 (1891)

Gärtner, J.: Elektronenmikroskopische Untersuchung über die Feinstruktur der normalen und pathologisch veränderten vitreoretinalen Grenzschicht. Albrecht v. Graefes Arch. Ophtal. 165, 71-102 (1962)

Gärtner, J.: Die Feinstruktur der Glaskörperrinde des menschlichen Auges an der Ora serrata im Alter. Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophtal. 168, 529-562 (1965)

Gekle, D.: and Merker, H.-J. Neue Vorstellungen über Struktur und Funktion der glomerulären Basalmembran der Niere. Klin. Wschft. 44, 1217-1224 (1966)

Gnädinger, M.C.: and Schwager-Hübner, M.E. Biosynthesis of glycosaminoglycans by mammalian corneal epithelium and fibroblasts in vitro. Albrecht v. Graefes Arch. klin-exp. Ophtal. 196, 9-19 (1975)

Goodfellow, R.,:
Revel, J.P.
and
Hay, E.D.

Secretion of collagenous connective tissue by corneal epithelium.
Anat. Rec. 163, 191 (1969)

Gould, B.S.:

Collagen biosynthesis at the ribosomal level.
Internat. Rev. Conn. tiss. Res. 4, 35 - 67 (1968)

Grant, M.E.:
Kefalides, N.A.
and
Prockop, D.J.

The biosynthesis of basement membranes collagen in embryonic chick lens. I. Delay between the synthesis of polypeptide chains and the secretion of collagen cy matrix free cells.
J. Biol. Chem. 247, 3539-3544 (1972 a)

Gross, J.,:
Matolsty, A.G.
and
Cohen, C.

Vitrosin: A member of the collagen class.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 1, 215-220 (1955)

Hackelberg, H.H:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Entstehung und Reifung des Corneastromas bei der Ratte.
Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin, 1976

Hanson, H.A.: Scanning electron microscopy of the vitreous body in the rat eye. Z. Zellforsch. 101, 323-337 (1969)

Hanson, H.A. and Jerndal, T.: Scanning electron microscopic studies on the development of the iridocorneal angle in human eyes. Invest. Ophtal. 10, 252-256 (1971)

Harwood, R., Grant, M.E. and Jackson, D.S.: The route of secretion of procollagen. Biochem. J. 156, 81 - 90 (1976)

Hay, E.D.: Secretion of a connective tissue protein by developing epidermis. In: "The epidermis" (W. MONTAGNA and W.C. LOBITZ, eds.) 97-116, Academic Press, New York (1964)

Hay, E.D.: Origin and role of collagen in embryo. Am. Zool. 13, 1085-1107 (1973)

Hollenberg, M.J.: and Spira, A.W.
Human retinal development: ultrastructure of the outer retina.
Am. J. Anat. 137, 357-385 (1973)

Kefalides, N.A.:
Isolation of a collagen from basement membranes containing three identical α-chains.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 45, 226 (1971)

Keibel, :
Über die Entwicklung des Sehnerven.
Dtsch. med. Wschft. 15, 116 (1889)

Laurent, T.C.:
Studies on hyaluronic acid in the viteous body.
J. Biol.Chem. 215, 263-271 (1955)

Layman, D.L.: and Titus, J.L.
Synthesis of type I collagen by human smooth muscle cells in vitro.
Lab. Invest. 33, 103-107 (1975)

Linsenmayer, T.F.,: Trelstad, R.L. and Gross, J.
The collagen of chick embryonic notochord.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 53, 39-45 (1973 a)

Löchte, U.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Bildung der Linsenkapsel bei Rattenembryonen. Inaugural-Dissertation an der FU Berlin (1974)

Mann, I.: The development of the human eye. 3rd ed. British Medical Assiciation, Londen (1964)

von der Mark, K.,: von der Mark, H. and Steffen, G.: Study of differential collagen synthesis during development of the chick embryo by immunofluorescence. II. Localization of type I and type II collagen during long bone development. Dev. Biol. 53, 153-170 (1976)

von der Mark, K.,: von der Mark, H., Timpl, R. and Trelstad, R.: Immunofluorescent localization of collagen types I, II and III in the embryonic chick eye. Dev. Biol. 59, 75-85 (1977)

Merker, H.-J.: Entstehung und Reifung des Bindegewebes und die pharmakologische Beeinflussung dieser Vorgänge. Neue Gesichtspunkte zu den Folgen der chronischen Polyarthritis. Byk-Gulden, Konstanz, 93 - 105 (1974)

Merker, H.-J.:
and
Struwe, K.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Problem der Sekretion der bindegewebigen Interzellularsubstanz.
Z. Zellf. 115, 212 - 225 (1971)

Merker, H.-J.:
and
Struwe, K.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Problem der Sekretion der bindegewebigen Interzellularsubstanz.
Z. Zellforsch. 115, 212-225 (1971)

Meyer, K.:
and
Palmer, J.W.

The polysaccharide of viteous humor.
J. Biol. Chem. 107, 629-638 (1934)

Miller, E.J.:
and
Matukas, C.J.

Chick cartilage collagen: a new type of α^1 chain not present in bone or skin of the species.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 64, 1264 (1969)

Miller, E.J.:
and
Matukas, V.J.

Biosynthesis of collagen.
Fed. Proc. 33, 1197 - 1204 (1974)

Mund, M.L.,: Rodrigues, M.M. and Fine, B.S.
Pigmentation in the developing eye. Am. J. Ophtal. 73, 167-182 (1972)

Newsome, D.A.,: Linsenmayer, T.F. and Trelstad, R.L.
Viteous body collagen. Evidence for a dual origin from neural retina and hyalocytes. J. Cell Biol. 71, 59-67 (1976)

Newsome, D.A.: and Kenyon, K.R.
Collagen production in vitro by the retinal pigmented epithelium of chick embryo. Dev. Biol. 32, 387-400 (1973)

O'Rahilly, R.: and Bossy, J.
The growth of the eye. Part 1: in utero. Anal. Desarrollo 16, 31-51 (1972)

O'Rahilly, R.:
The early development of the eye in the staged human embryos. Contrib. Embryol. Carneg. Inst. 38, 1-42 (1966)

O'Rahilly, R.:
The prenatal development of the human eye. Exp. Eye Res. 21, 93-112 (1975)

Österlin, S.E.: and Jacobson, B.
The synthesis of hyaluronic acid in vitreous. I. Soluble and particulate transferases in hyalocytes. Exp. Eye Res. 7, 497-510 (1968)

Pei, Y.F.:
and
Rhodin, J.A.G.
The prenatal developm ent of the mouse eye.
Anat. Rec. 168, 105-126 (1970)

Raedler, A.:
and
Sievers, J.
The development of the vignal system of the albino rat.
Advances in Anat. Embr. a Cell Biol. 50, 7 - 88 (1975)

Rohr, H.:
Die Kollagensynthese in ihrer Beziehung zur submikroskopischen Struktur der Osteoblasten.
Virchow's Arch. path. Anat. 338, 342-354 (1965)

Ross, R.:
The fibroblast and wound repair.
Biol. Rev. 43, 51-72 (1968)

Ross, R.:
Connective tissue forming cells.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 34, 33 - 37 (1974)

Scherft,J. P:
and
Heersche, J.N.M.
Accumulation of collagen-containing vacuoles in osteoblasts after administration of colchicine.
Cell Tiss. Res. 157, 353 - 365)1975)

Schlüter, G.: Die Entwicklung der Teratologie des Auges bei Mammaliern.

Schuchardt, E.: and Knoch, M. Elektronenmikroskopische Befunde am Glaskörper des Auges. Naturwissenschaften 37, 426 (1950)

Schwarz, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Glaskörperstrukturen im Rinderauge. Zellforsch. 36, 45-61 (1951)

Schwarz, W.: Die Gelkörperfibrillen des menschlichen Glaskörpers. Z. Zellforsch. 36, 284-292 (1951)

Schwarz, W.: Electron microscopic observations of the human viteous body. In: The structure of the eye (G.G. SMELSER, ed.) 283-291 Academic Press, New York, 1961

Schwarz, W.: Electron microscopic study on the gel of the ventral part of the corpus vitreum in the ox. Cell Tiss. Res. 168, 271-275 (1976)

Schwarz, W.: Fibrillogenese und Bildung der elastischen Fasern. Arch. Biol. (liège) 75, 369-396 (1964)

Schwarz, W.: and Ruska, H. Über die Faserstrukturen im Glaskörper und in der Linse des Säugetierauges. Optik 7, 318 (1950)

Smelser, G.K.: and Ozeanics, V. The development of the trabecular meshwork in primate eyes. Am. J. Ophtal. 71, 366-385 (1971)

Smith, G.N. jr.,: Linsenmayer, T.F. and Newsome, D.A. Synthesis of type II collagen in vitro by embryonic chick neural retina tissue. Proc. Nath. Acad. Sci. USA Biochem. 73, 4420-4423 (1976)

Strudel, G.: Some aspects of organogenesis of the chick spinal column. Exp. Biol. Med. 1, 183-198 (Karger-Verlag, Basel-New York) (1967)

Swann, D.A.,: Constable, I.J. and Harper, E. Vitrons structures. III. composition of bovine vitreous collagen. Invest.OPhtal. 11, 735-738 (1972)

Trelstad, R.L.: Vacuoles in the embryonic chick corneal epithelium, an epithelium which produces collagen. J. Cell Biol. 48, 689-694 (1971)

Trelstad, R.L.: and Coulombre, A.J. Morphogenesis of the collagenous stroma in the chick cornea. J. Cell Biol. 50, 840-858 (1971)

Trelstad, R.L.: and Kang, A.H. Collagen heterogenity in the avian eye:lens, vitreous, body, cornea and sclera. Exp. Eye Res. 18, 395-406 (1974)

Vaughn, J.E.: An EM analysis of gliogenesis in rat optic nerves. Z. Zellforsch. 94, 293-324 (1969)

Weinstock, M.: Collagen formation-observations on its intravellular packaging and transport. Z. Zellforsch. 129, 455-464 (1972)

Weinstock, M.: and Leblond Synthesis, migration and release of precursor collagen by odontoblasts as visualized by auto-

radiography after ^{3}H-proline administration.
J. Cell Biol. 60, 92-127 (1974)

Wiedemann, H.,: Chung, E., Fujii, T., Miller, E.J. and Kühn, K.
Comparative electron-microscope studies on type III and type I collagens.
Eur. J. Biochem. 51, 363-368 (1975)

Wulle, G.K.:
Electron microscopy of the fetal development of the corneal endothelium and descemet's membrane of the human eye.
Invest. Ophtal. 11, 897-§04 (1972 a)

Wulle, K.G.:
The development of the productive and draining system of the aqueous humor in the human eye.
Advances in Ophtalmology 26, 296-355 (1972 b)

Zwaan, J.:
Fine structure of the developing lens.
Int. Ophtal. clin. 15, 39-52 (1975)

B i l d a n h a n g

Abb. 1: Lichtmikroskopische Aufnahmen von der Region des Auges bei Rattenembryonen verschiedenen Alters.
A. Tag 13
B. Tag 15
C. Tag 17
D. Tag 18
Vergrößerung 125 : 1

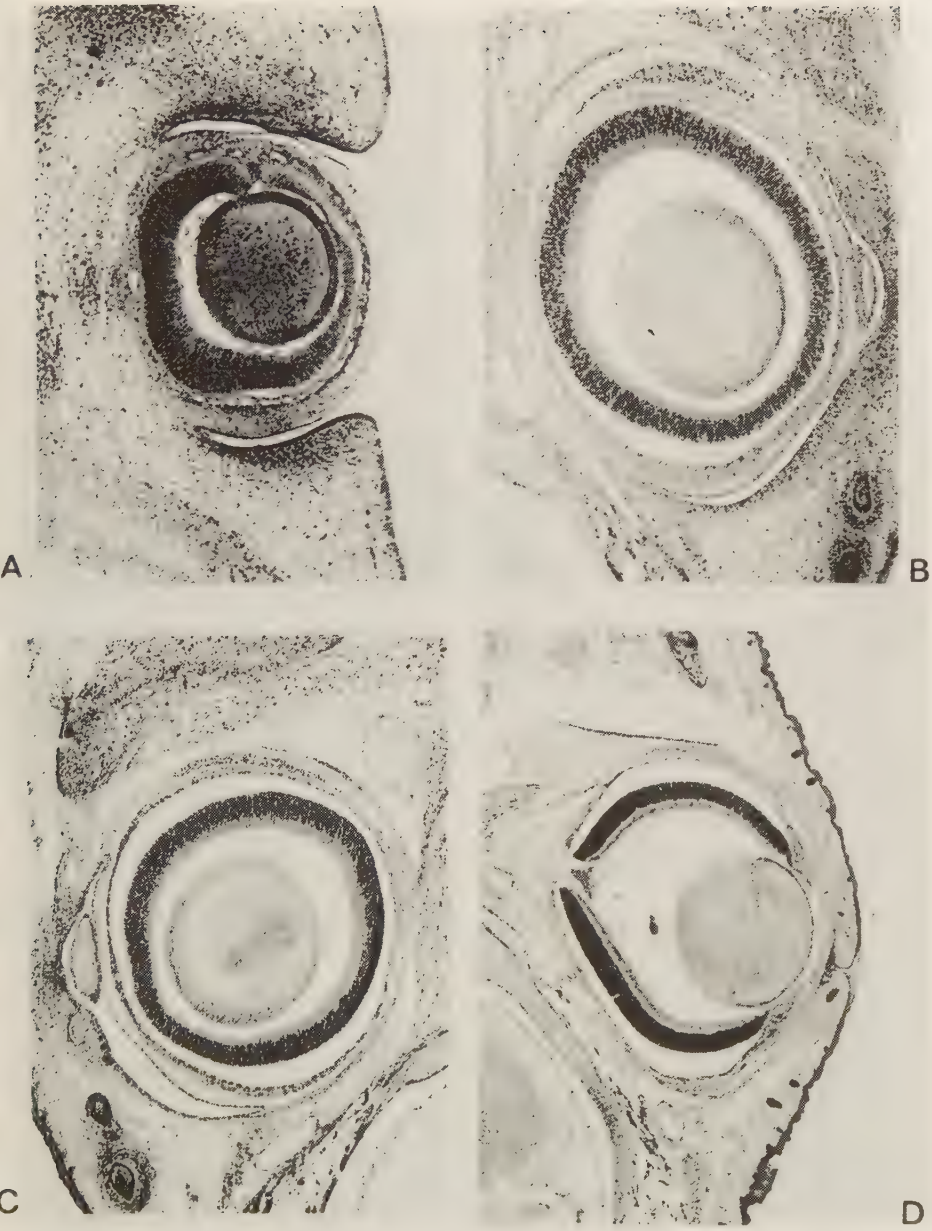

A
B
C
D

Abb. 2: Rattenembryo Tag 13
Augenbecher (A) mit Umschlagfalte zum Pigmentepithel (P); L = Linse mit Linsenkapsel (→); im dazwischenliegenden Spalt einige Mesenchymzellen (M) und filamentäre, teilweise elektronendichte Strukturen im Interzellularraum (x).
Vergrößerung 2 500 : 1

P
A
L

Abb. 3: Rattenembryo Tag 13
Schrägschnitt durch die Augenanlage mit Linse (L) und angeschnittenem Augenbecher (A); im dazwischenliegenden Spalt der Glaskörperanlage dichtgepackte Mesenchymzellen (M). Am linken oberen Bildrand Übergang zum Corneastroma (CS). Vergrößerung 2 500 : 1

CS
L
M
M
M
A
A

Abb. 4: Rattenembryo Tag 14
Spalt zwischen Linse (L) und Retinaanlage (R) mit Kapillaren (K), Mesenchymzellen (M), die rauhes endoplasmatisches Retikulum enthalten (→). IZR = Interzellularraum. Hier erste kollagene Strukturen sichtbar. N = Kerne bzw. NO = Nucleoli des Linsenepithels.
Vergrößerung 7 OOO : 1

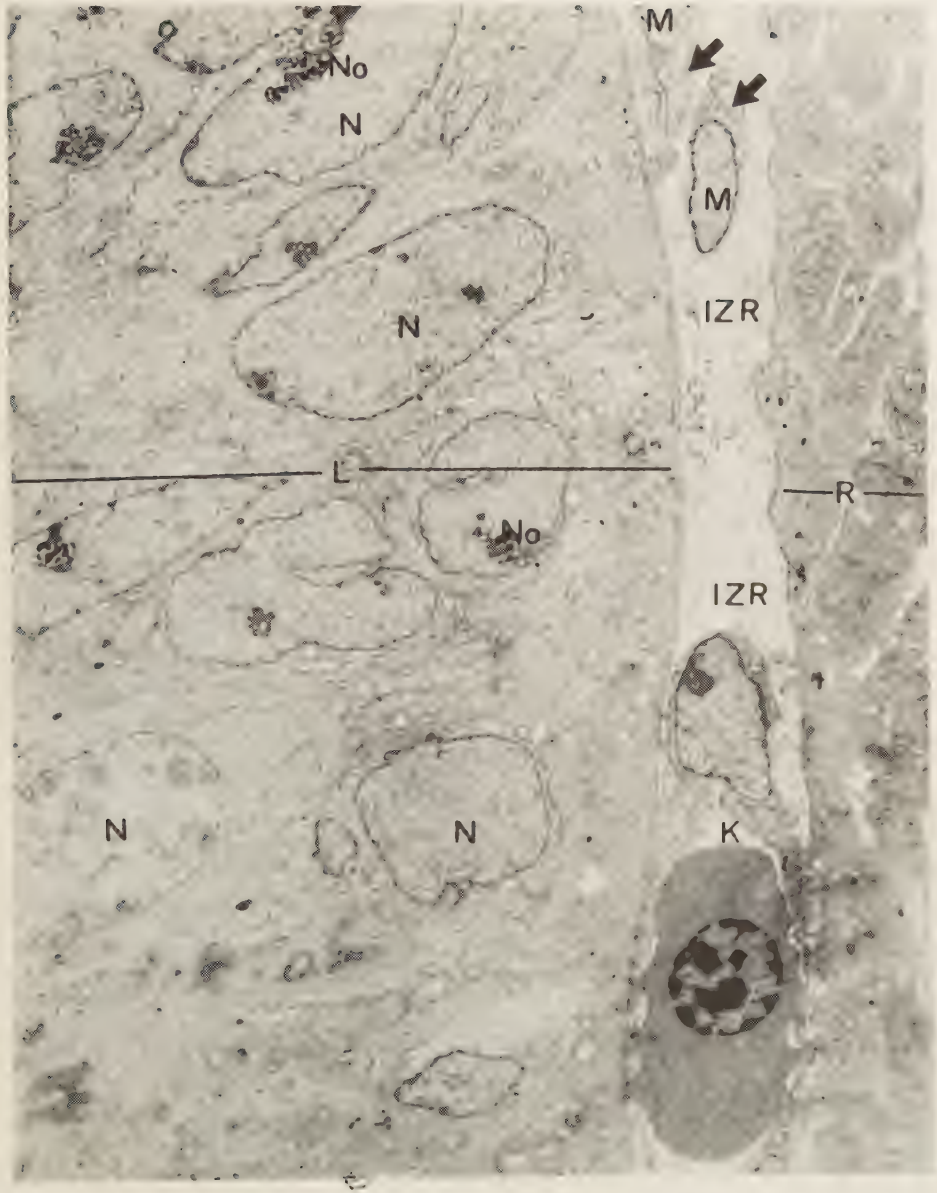

No
N
M
M
IZR
N
L
R
No
IZR
N
N
K

Abb. 5: Rattenembryo Tag 14
Hinteres Linsenepithel (HL) und Querschnitt von Linsenfasern (LF); am rechten Bildrand eine Kapillare (K), die Linsenkapsel (→) und der Interzellularraum (IZR) mit Fortsätzen mesenchymaler Zellen und kollagenen Strukturen.
Vergrößerung 7 100 : 1

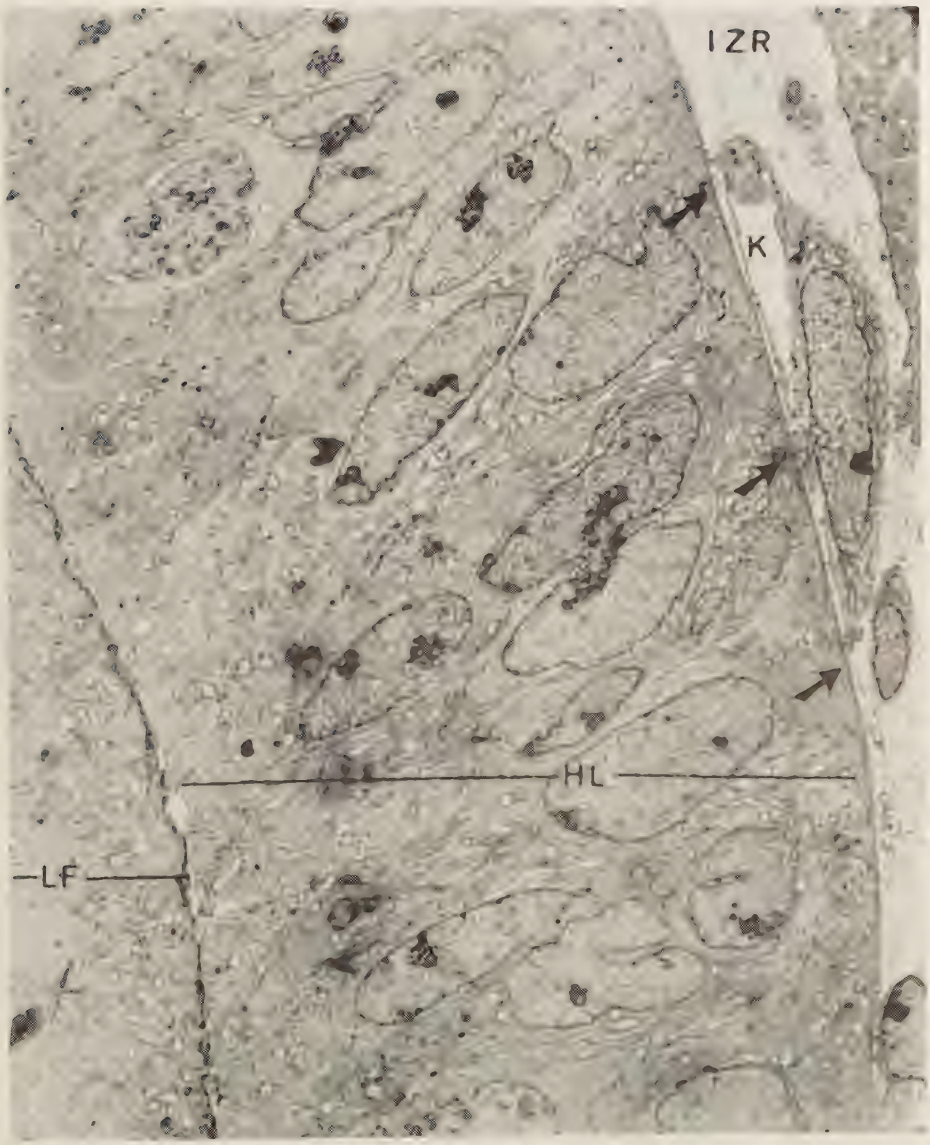

IZR
K
HL
LF

Abb. 6: Rattenembryo Tag 14
Hinteres Linsenepithel mit großen Kernen (N), zahlreichen freien Ribosomen (O), Mitochondrien (M) und Hohlräumen des rauhen endoplasmatischen Retikulums (x); zur Basalmembran hin eine Gruppe membranbegrenzter dunkler Granula von unterschiedlicher Größe (→).
Vergrößerung 21 000 : 1

M
M
X
O
X
X
M
X
M
N
O
O
N
N
X

Abb. 7: Rattenembryo Tag 13
Spalt zwischen Linsenanlage (L) und Augenbecher (A) mit kollagenen Filamenten (→) im Quer- oder Schrägschnitt und elektronendichten Granula (O) = Proteoglykane. Sowohl im Linsenepithel als auch im Neuroepithel (seltener Befund!) im mesenchymnahen Bereich Gruppen von membranbegrenzten Granula (←). Im Linsenepithel Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums (x).
Vergrößerung 28 000 : 1

A
L

Abb. 8: Rattenembryo Tag 13
Spalt zwischen Augenbecher (A) und Linse mit einer Kapillare (K) und dem Interzellularraum, der kollagene Fibrillen im Schrägschnitt enthält (→). Dicke leere Pfeile = Basalmembran; E = Endothelzelle mit rauhem endoplasmatischen Retikulum (x). Im Kapillarlumen Erythrozyten (Ec). Im Neuralepithel des Augenbechers zahlreiche freie Ribosomen (O), rauhes endoplasmatisches Retikulum (x), Mitochondrien (M) und einzelne elektronendichte Granula (←).
Vergrößerung 21 000 : 1

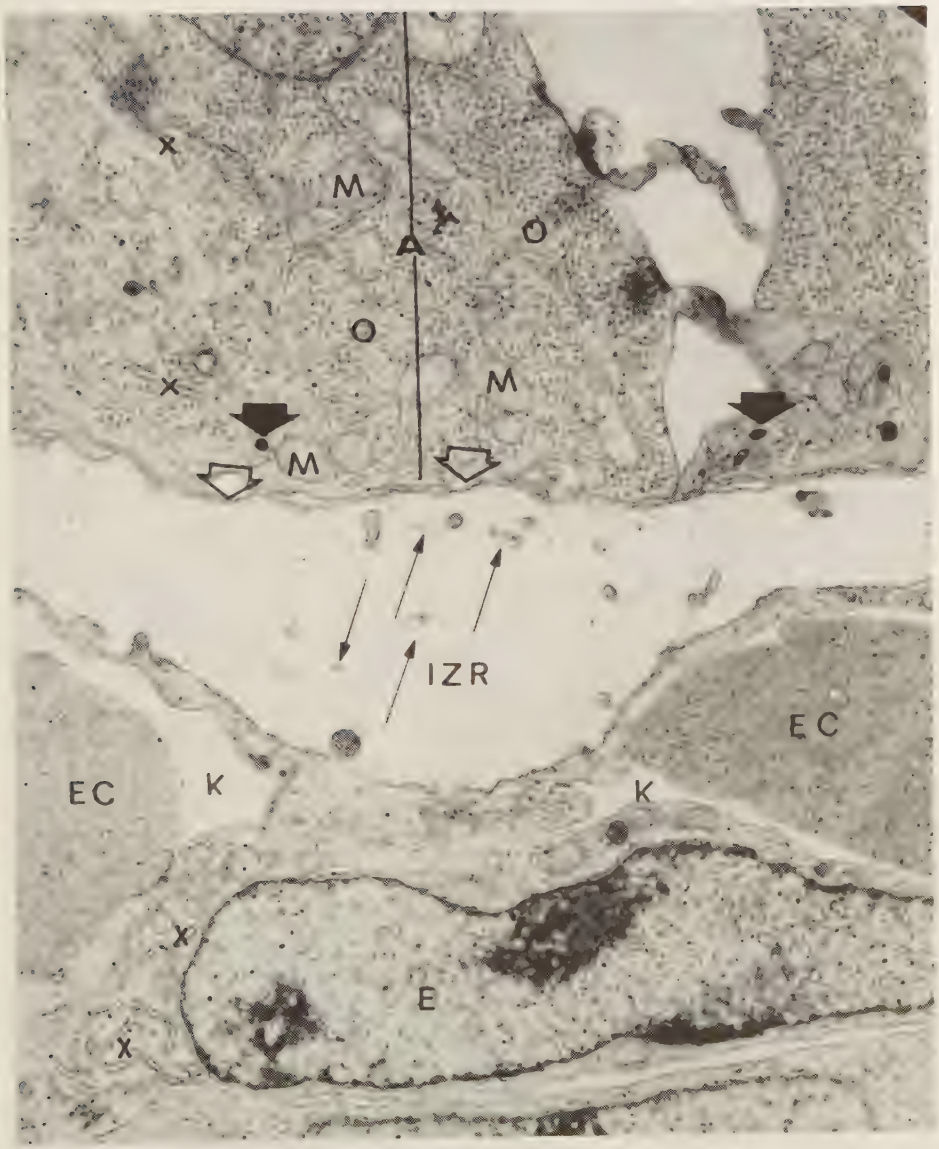

X
M
A
O
O
X
M
M
IZR
EC
K
K
EC
X
E
X

Abb. 9: Rattenembryo Tag 14
Spalt zwischen Augenbecher (A) und Linse (L) mit Mesenchymzellfortsätzen (M); kollagene Filamente im Schräg- und Querschnitt (→) und elektronendichte Granula (O); in den Epithelzellen mesenchymnah membranbegrenzte Granula (←).
Vergrößerung 48 000:1

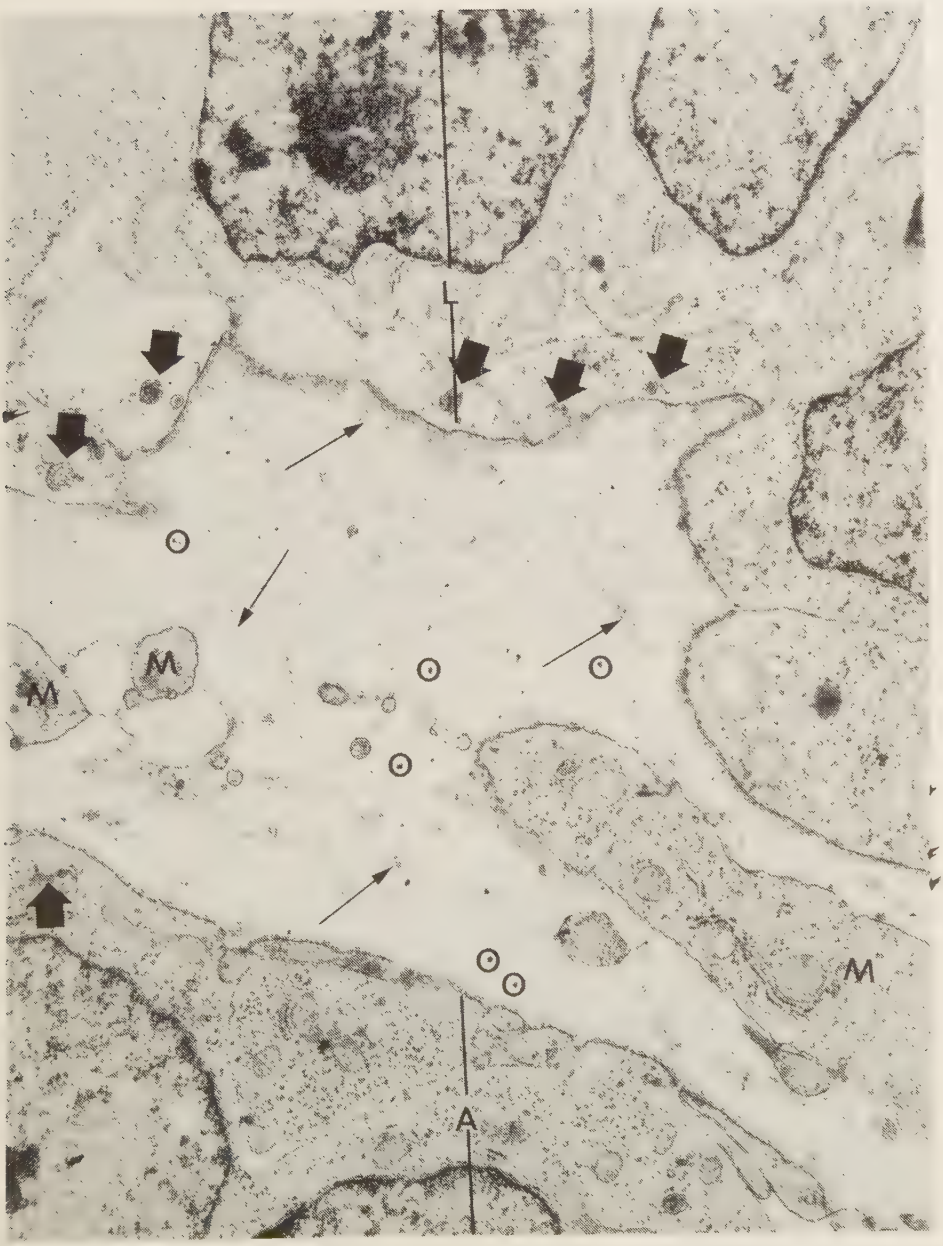

M
M
M
A

Abb. 10: Rattenembryo Tag 14
Spalt zwischen Augenbecher (A) und Linse (L) mit kollagenen Filamenten im Längs-, Quer- und Schrägschnitt (→) und elektronendichte Granula (O). Im Linsenepithel Gruppen von membranbegrenzten Granula (←) sowie Hohlräume des rauhen ER (x).
Vergrößerung 32 000 : 1

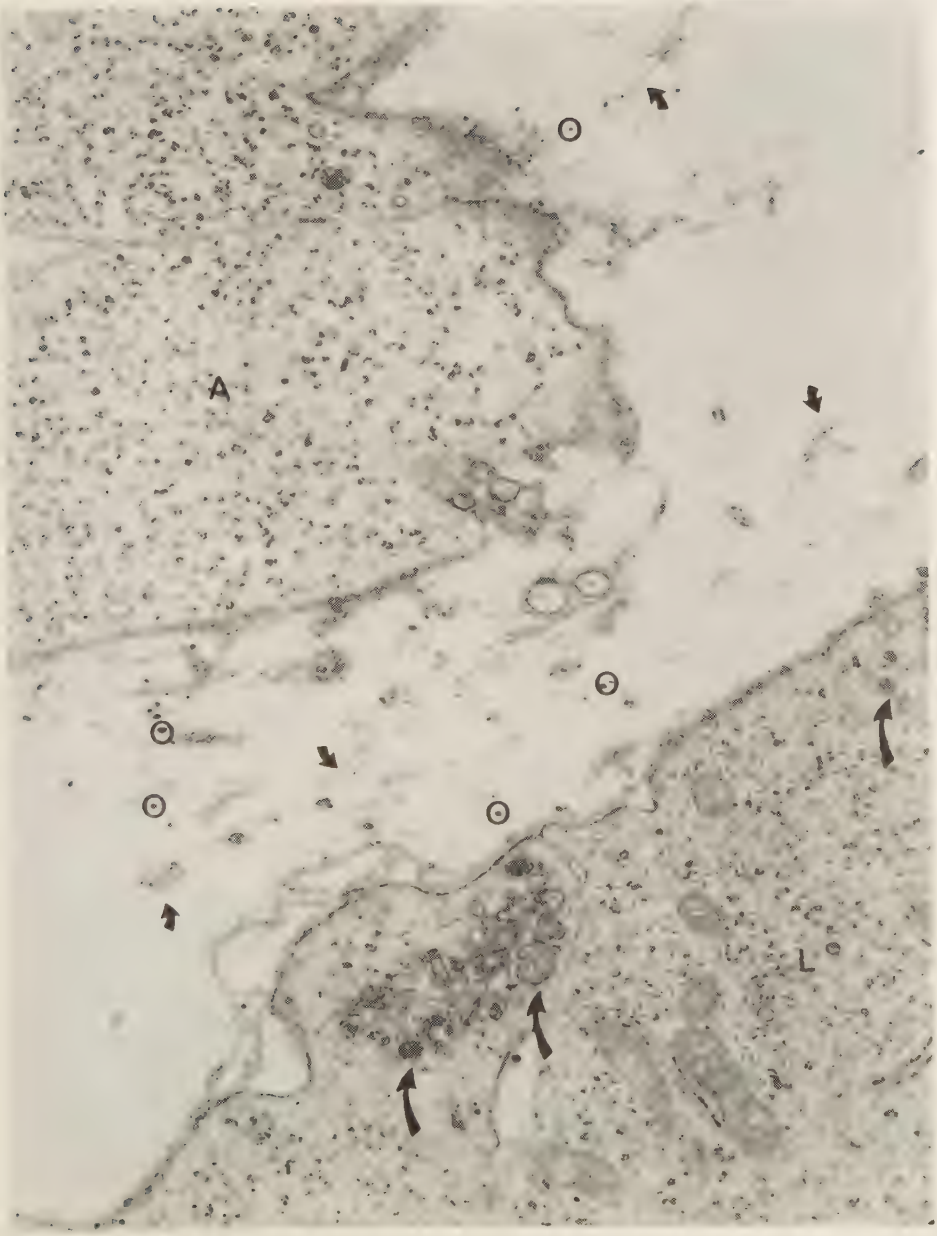

A
L

Abb. 11: Rattenembryo Tag 15
Spalt zwischen Augenbecher (A) und Linse (L) mit Kapillaren (K) und Mesenchymzellen (M), die rauhes endoplasmatisches Retikulum (x) enthalten; bereits verdickte Basalmembran der Linse (→ = Linsenkapsel).
Vergrößerung 7 000 : 1

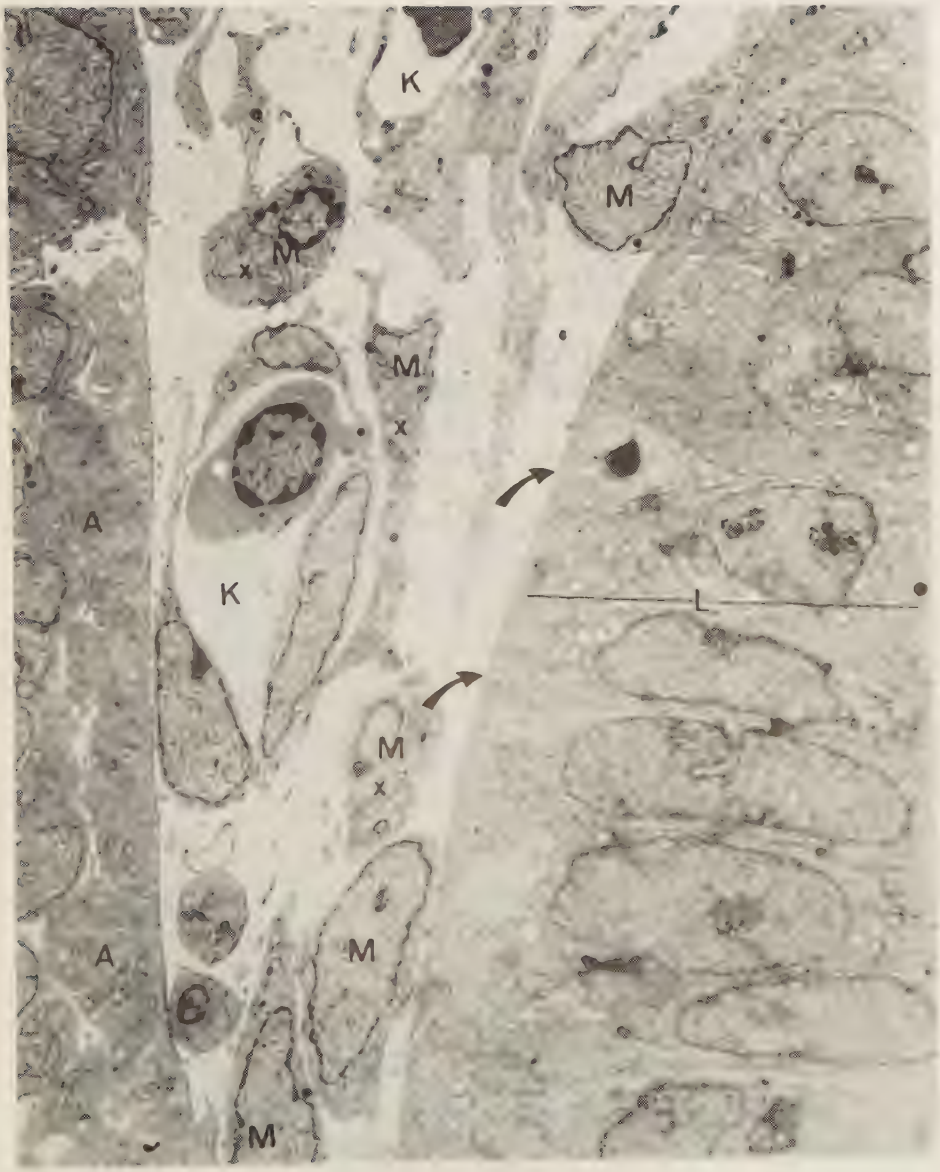

K
M
M
M
A
K
L
M
A
M
M

Abb. 14: Rattenembryo Tag 18
Linsenepithel (L), dicke Linsenkapsel (LK) und prospektiver Glaskörperraum (G); im Linsenepithel membranbegrenzte elektronendichte Granula (→). Im Glaskörperbereich ein Mesenchymzellfortsatz (M) und kollagene Filamente (←).
Vergrößerung 56 000 : 1

G
M
LK
L
L

Abb. 16: Rattenembryo Tag 17
Glaskörperanlage in der Nähe der Retina (R) mit Fortsätzen mesenchymaler Zellen (x) und zahlreiche einzeln oder gebündelt verlaufende kollagene Filamente (→).
Vergrößerung 30 000 : 1

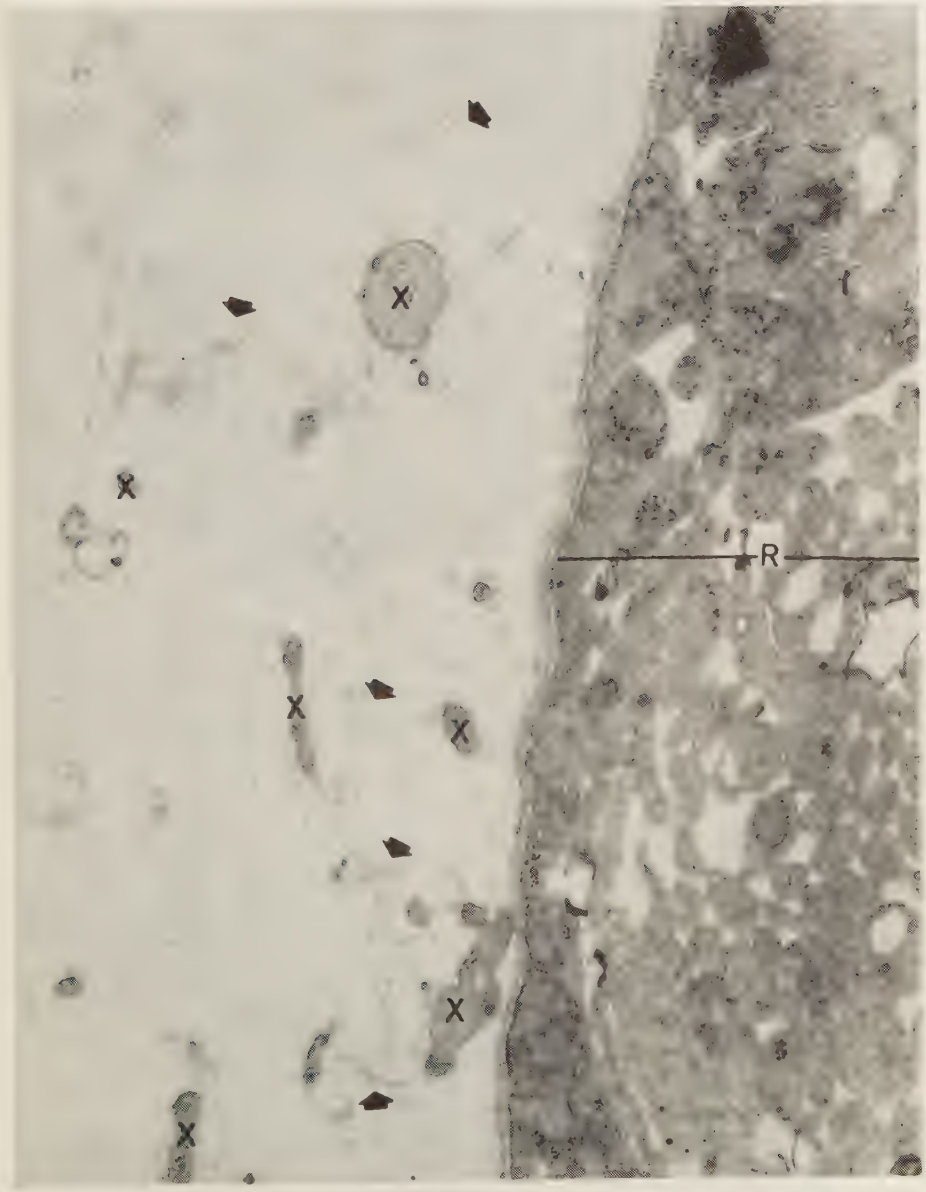

R

Abb. 18: Rattenembryo Tag 17 - Glaskörper
Teil eines Hyalocyten mit Hohlräumen des rauhen endoplasmatischen Retikulums (x), freie Ribosomen (O) und typischen langgestreckten Fortsätzen (→).
Vergrößerung 45 000 : 1

Abb. 19: Rattenembryo Tag 17
Retina-Glaskörpergrenze mit gut ausgebildeter Basalmembran (→), plattenförmiger Verbreiterung der aus der Tiefe einstrahlenden Gliazellen (x) - spätere membrana limitans interna - mit elektronendichten Einschlüssen (←).
Vergrößerung 2 500 : 1

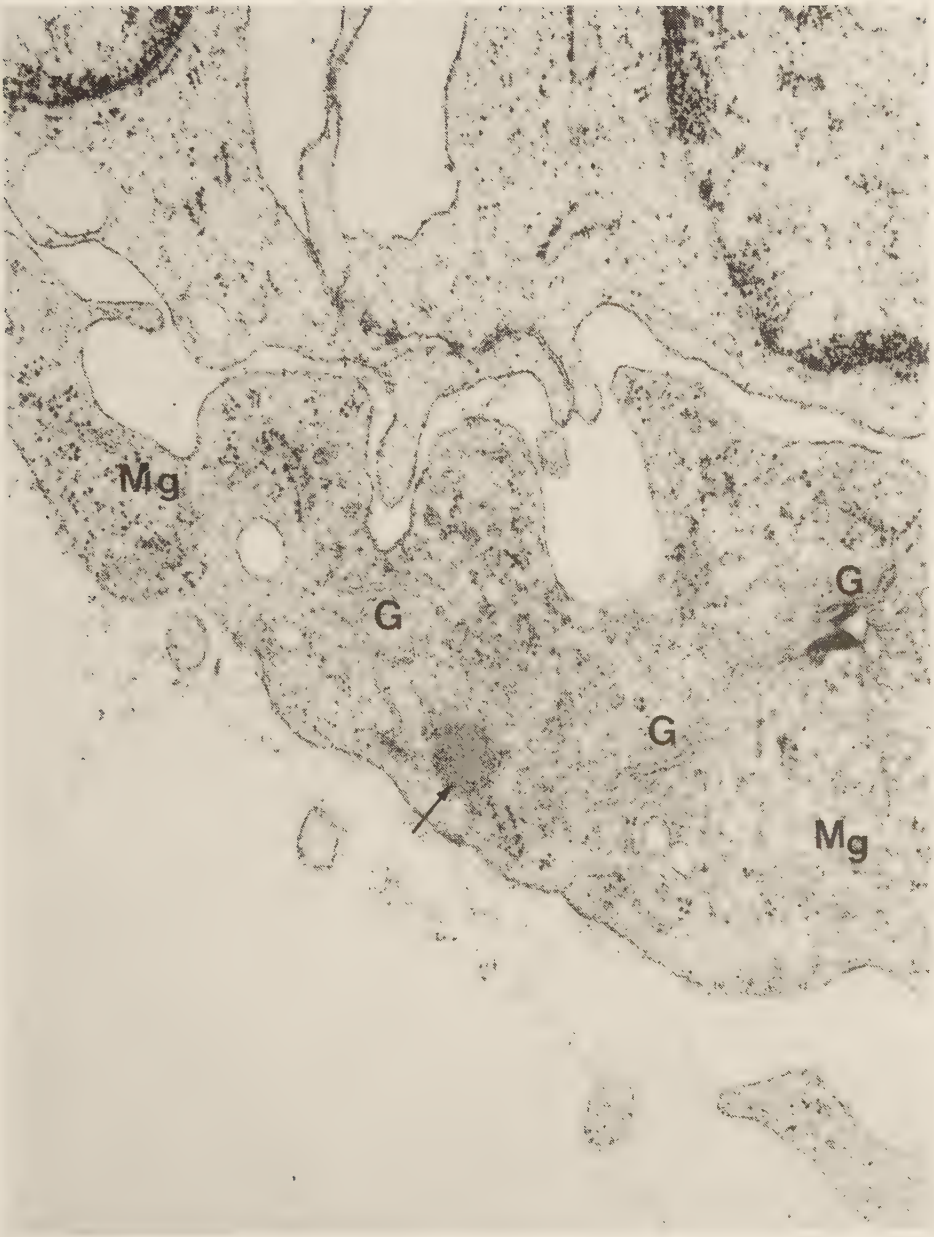
G

Abb. 20: Rattenembryo Tag 18.
Höhere Vergrößerung einer peripheren Gliazellendung an der Retina-Glaskörpergrenze mit elektronendichten Einschlüssen (→) sowie einem Hohlraum des rauhen endoplasmatischen Retikulums (✖). x = Basalmembran an der Retina-Glaskörpergrenze. Im Glaskörper filamentäre Strukturen (←) und PG/GAG-Granula.
Vergrößerung 50 000 : 1

Abb. 21: Rattenembryo Tag 19
Kapillare (K) mit einer pericytenähnlichen Zelle (P) im Glaskörper. Im Cytoplasma beider Zellen einige Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums (→).
Vergrößerung 18 000 : 1

K
P

Abb. 22: Rattenembryo Tag 18
Retina-Glaskörpergrenze.
Ein plattenförmiger Fortsatz der marginalen Glia (MG, spätere membrana limitans interna) mit Golgi-Komplexen (G) und einem elektronendichten Einschluß (→) und Hohlräumen des rauhen ER (x). Auffällig aufgelockerte Basalmembran an dieser Stelle.
Vergrößerung 50 000 : 1


Mg
G
G
G
Mg

Herrn Professor Dr. med. H.-J. Merker danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ebenfalls den Mitarbeitern der WE Anatomie der Freien Universität Berlin, besonders den Damen Frl. U. Krüger und Frau I. Wolff für ihre stets freundlich gewährte Unterstützung.

Lebenslauf

Am 17. November 1943 wurde ich als Tochter des Schriftenmalers Herbert Beyer und seiner Ehefrau Margarete in Frankfurt/Main geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich zuerst die Volksschule und anschließend ein Realgymnasium für Mädchen, die Elisabethen-Schule, wo ich die Mittlere Reife ablegte. Im Anschluß daran folgte ein Besuch der Höheren Handelsschule und der Erwerb eines Dolmetschers für die englische Sprache. Von 1961 bis 1967 arbeitete ich als Sekretärin. Ferner ließ ich mich zur Schauspielerin ausbilden und hatte eine Anstellung in diesem Beruf sowie als Rundfunksprecherin.

Von 1967 bis 1970 besuchte ich das Berlin-Kolleg, das ich mit dem Abitur abschloß. Vom SS 1970 bis WS 1975/76 studierte ich Medizin an der Freien Universität Berlin; die beiden ersten klinischen Semester war ich im Rahmen eines Stipendiums an der Universität in Edinburgh.

Im Januar 1974 wurden meine Söhne Alexander und Nikolai geboren.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich im Jüdischen Krankenhaus Berlin (Chirurgie), Klinikum Steglitz Berlin (Neurochirurgie) und St. Gertrauden-Krankenhaus Berlin (Innere Medizin).

Am 1. Mai 1977 erhielt ich meine Approbation als Ärztin.

Seit Juli 1977 befinde ich mich in der fachärztlichen Weiterbildung in der Neurochirurgischen Abteilung des St. Gertrauden-Krankenhauses Berlin.

Dissertationsdruck Fred Höpfner · Pestalozzistr. 106 · 1 Berlin 12 · Tel. 3 12 88 85 + 3 13 81 98